BIOMICS

ISSN 2221-6197 https://biomicsj.ru

Ассоциация двух полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

Т.М.Кочетова[1], Р.Ш.Иванова[1], А.Р.Мухаметшина[1], О.В.Кочетова[1,2], Г.Ф.Корытина[1,2]

[1]Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, д.3, Уфа, 450008, Уфа, Россия
[2]Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, Проспект Октября 71,
E-mail: Olga_mk78@mail.ru

Резюме

Сахарный диабет второго типа (СД2) - хроническое заболевание, при котором организм не способен достаточно эффективно использовать инсулин, вырабатываемый клетками поджелудочной железы. Ген *GIPR* играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения при СД2, влияя на аппетит и контроль насыщения через экспрессию в центральной нервной системе. Ген *GIPR* является ключевым связующим звеном между питанием, мозгом и метаболизмом. Генетические варианты в нем могут предрасполагать к нарушению пищевого поведения, что, в сочетании с прямым влиянием на секрецию инсулина, значительно увеличивает роль этого гена в развитии СД2. Целью настоящего исследования явился анализ ассоциаций полиморфных локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* с развитием СД2, нарушением пищевого поведения и биохимическими параметрами метаболических заболеваний в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан. Исследование было проведено у 197 пациентов СД2 и 379 контрольных лиц. Была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2302382 гена *GIPR* с риском развития СД2 в рецессивной (OR=2.07, P=0.01) и аддитивной моделях (OR=1.29, P=0.023). Ассоциация с развитием СД2 выявлена для rs1800437 гена *GIPR* в рецессивной модели (OR=2.85, P=0.0093). Генотипа *CC* локуса rs1800437 гена *GIPR* ассоциирован с уровнем холестерина (P=0.018). Локус rs2302382 ассоциирован с повышенным уровнем гликированного гемоглобина HbA1c P=0.046. Показано, что генетически обусловленное изменение функции гена *GIPR* влияет на гликемический контроль, ведущий к развитию диабета 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, пищевое поведение, рецептор желудочного ингибирующего полипептида, β-клетки, инсулин.

Цитирование: Кочетова Т.М., Иванова Р.Ш., Мухаметшина А.Р., Кочетова О.В., Корытина Г.Ф. Ассоциация двух полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа. *Biomics*. 2026. Т.18(1). С. 105-114. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-7

© **Авторы,** Т.М. Кочетова, Р.Ш. Иванова, А.Р. Мухаметшина, О.В. Кочетова, Г.Ф. Корытина, 2026

Association of two single nucleotide variants of the *GIPR* gene with type 2 diabetes mellitus

T.M. Kochetova[1], R.Sh. Ivanova[1], A.R. Mukhametshina[1], *O.V. Kochetova[1,2], G.F. Korytina[1,2]

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, 450008, Lenina Str, 3
[2]Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, Russian Federation, 450054, Pr. Oktyabrya, 71
*E-mail: Olga_mk78@mail.ru

Resume

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease in which the body is unable to effectively utilize the insulin produced by the pancreatic cells. The *GIPR* gene plays a key role in regulating eating behavior in

people with T2DM, influencing appetite and satiety control through the central nervous system. The *GIPR* gene is a key link between nutrition, the brain, and metabolism. Genetic polymorphisms in this gene may predispose people to eating disorders, which, combined with a direct effect on insulin secretion, significantly increases the overall risk of developing T2DM. The purpose of this study was to analyze the associations between polymorphic markers rs2302382 and rs1800437 in the *GIPR* gene and the development of T2DM, the presence of eating disorders, and metabolic biochemical parameters in the Tatar ethnic group living in the Republic of Bashkortostan. The study was conducted in 197 patients with T2DM and 379 control subjects. An association was determined between the polymorphic variant *GIPR* rs2302382 and the risk of developing T2DM in recessive (OR=2.07, P=0.01) and additive models (OR=1.29, P=0.023). An association with the development of T2DM was found for *GIPR* rs1800437 polymorphism in the recessive model (OR=2.85, P=0.0093). An association was identified between the *CC* genotype of the rs1800437 *GIPR* gene marker and cholesterol levels (P=0.018). The rs2302382 marker was associated with increased glycated hemoglobin HbA1c P=0.046. Thus, a genetically determined change in the function of the *GIPR* gene may be the starting point that, through its influence on the brain and behavior and directly on metabolic changes, triggers a cascade leading to the development of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, eating behavior, gastric inhibitory polypeptide receptor, β-cells, insulin.

Citation: Kochetova T.M., Ivanova R.Sh., Mukhametshina A.R., Kochetova O.V., Korytina G.F. Association of two single nucleotide variants of the *GIPR* gene with type 2 diabetes mellitus. *Biomics*. 2026. V.18(1). P. 105-114. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-7 (In Russian)

© **The Authors**, T.M. Kochetova, R.Sh. Ivanova, A.R. Mukhametshina, O.V. Kochetova, G.F.Korytina, 2026

Введение

Сахарный диабет второго типа (СД2) - полигенное заболевание, развитие которого обусловлено совместным действием многих генов и факторов среды, связанных с образом жизни. Диабет второго типа обычно развивается у людей предрасположенных к этому заболеванию, при наличии таких предрасполагающих факторов, как ожирение, выражаемое в высоком индексе массы тела и дислипидемии [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

СД2 характеризуется неспособностью контролировать гомеостаз глюкозы из-за наличия инсулинрезистености и дисфункции β-клеток поджелудочной железы [Halban et al., 2014]. Отклоняющееся пищевое поведение является одним из факторов формирования ожирения и СД2. На сегодняшний день СД2 часто не распознается вовремя, люди не получают соответствующего лечения. Не смотря на большое количество исследований молекулярная основа СД2 остается неизвестной [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

У пациентов с ожирением потеря веса снижает исходную концентрацию глюкозы и инсулина в ответ на прием пищи [Барсуков, Демина, (Barsukov, Demina), 2021]. На продукцию инсулина, кроме постпрандиальной стимуляции глюкозой, оказывают влияние гормоны желудочно-кишечного тракта - инкретины [Meier, 2019]. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), одной из функций которого является стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы в ответ на поступление жиров и углеводов, секретируется клетками тонкого кишечника, расположенными преимущественно в двенадцатиперстной кишке [Seino, Yamazaki, 2022]. Эффекты инкретина реализуются путем активации G-зависимого рецептора инкретина (GIPR), который первоначально был идентифицирован как активный фактор кишечника, ингибирующий секрецию желудочной кислоты и высвобождение гастрина [El et al., 2021]. Впоследствии было продемонстрировано, что он стимулирует высвобождение инсулина в присутствии высокого уровня глюкозы [Manchanda et al., 2023] путем связывания с рецептором GIPR и последующего повышения уровня внутриклеточного аденозин-3', 5'-циклического монофосфата [El, Campbell, 2020].

Кодирующая область гена *GIPR* охватывает 10,2 килобазы и содержит 13 экзонов. Были идентифицированы три дополнительных экзона, два из которых кодируют 5' или 3' нетранслируемые последовательности и один содержится в новой альтернативно сплайсированной мРНК 224 [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2019].

Активность гена *GIPR* в α-клетках способствует секреции инсулина, обуславливая паракринную связь α и β-клеток. Специфическая потеря активности *GIPR* в α-клетках предотвращает секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, ограничивая секрецию инсулина и вызывая непереносимость глюкозы [El, Campbell, 2020]. Потеря активности гена *GIPR* в β-клетках является характеристикой СД2, который ассоциируется сниженной секрецией инсулина после приема пищи и гипергликемией [Pfeiffer, Keyhani-Nejad, 2018],

способствует липогенезу и жировой дистрофии печени [Baggio, Drucker, 2007]. Таким образом, активность *GIPR* в α-клетках необходима для координации оптимального уровня секреции как глюкагона, так и инсулина для поддержания постпрандиального гомеостаза [El, Campbell, 2020].

Полиморфный локус rs2302382 ассоциирован со снижением экспрессии у носителей генотипа CC гена GIPR. Понижение уровня мРНК гена GIPR сопровождается изменениями уровней лептина, глюкозозависимого инсулинотропного гормона (GIP), инсулина и грелина и указывает на роль данного варианта в модуляции инкретин-опосредованной регуляции энергетического баланса и, вероятно, аппетита. Полиморфизм rs1800437 (Glu354Gln) входит в состав гаплотипа гена GIPR, влияющего на чувствительность рецептора к GIP, однако его прямое влияние на уровни GIPR остаётся менее изученным [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018].

Целью настоящего исследования является анализ ассоциаций полиморфных локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* у пациентов с СД2 и особенностями пищевого поведения.

Материалы и методы

В исследовании были использованы образцы ДНК 576 неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Из них 197 пациентов с СД2 и 379 лиц без клинических и лабораторных признаков заболеваний. Описание выборок представлено в таблице 1. Выборки пациентов и контроля были сопоставимы по полу и относились к этнической группе татар. Выборка больных была сформирована с учетом данных клинико-инструментального исследования на базе многопрофильного стационара Городская клиническая больница №21 Уфа. Диагноз СД2 клинически определялся в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023] концентрация глюкозы натощак в плазме крови ≥7,0 ммоль/л, либо концентрация глюкозы в плазме ≥11,1 ммоль/л спустя 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста. В антропометрические исследования включены измерение веса, роста, расчет индекса массы тела (ИМТ) (табл.1).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН (протокол № 8 от 14 марта 2012 г.). От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной очистки. Полиморфные варианты гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с дальнейшим проведением рестрикции и гель-электрофореза. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров описаны в работе [Shalaby et al., 2017].

Оценку пищевого поведения проводили с использованием Голландского опросника пищевого поведения [Veeken et al., 2022]. На основе использования данного опросника, было выделено три типа пищевого поведения: эмоциогенное пищевое поведение (ЭмПП), экстернальное пищевое поведение (ЭкПП) и ограничительное пищевое поведение (ОПП). Описание методики проведения тестирования и описание опросника DEBQ приведено в ранее опубликованной статье [Кочетова и др., (Kochetova et al.), 2019].

Статистический анализ. Проведенный анализ выявил, что все количественные значения, приведенные в работе не отклонялись от нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова ($p \leq 0.05$), поэтому при анализе количественных параметров использовали линейный регрессионный анализ. Для оценки ассоциации между полиморфными вариантами гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 и количественными параметрами был проведен регрессионный анализ с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Также для оценки количественных признаков были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения (M±SD). Частоты качественных признаков сравнивались с помощью критерия Пирсона χ^2. Частоты минорных аллелей (MAF) и соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (χ^2), анализ ассоциации с использованием основного аллельного теста и расчет отношения шансов (OR) для редкого аллеля каждого локуса и достоверность межгрупповых различий в частотах аллелей и генотипов (тест $\chi 2$ для неоднородности выборки и P-значения) были выполнены с помощью PLINK v. 1.07 [Purcell et al., 2007]. Аддитивная модель в расчете учитывает число копий минорного аллеля (0, 1, 2 копии), в доминантной модели генотипы сгруппированы таким образом, что гетерозиготы и гомозиготы по редкому аллелю объединялись в одну группу и сравнивались с гомозиготами по частому аллелю. В рецессивной модели в одну группу объединялись гомозиготы по редкому аллелю, а в другую — гомозиготы и гетерозиготы по альтернативному аллелю. Различия считались значимыми, если соответствующие им значения P были менее 0.025, с учетом использования поправки Бонферрони. Оценку неравновесия по сцеплению и ассоциацию гаплотипов проводили с помощью онлайн-инструмента SNPStats (https://www.snpstats.net/preproc.php).

Таблица 1. Характеристика выборок, включенных в исследование
Table 1 - Characteristics of the samples included in the study

Параметры Parameters	Контроль, n = 379 Control, n = 379	СД2, n = 197 T2D, n=197	P
Возраст, лет, среднее ± Std.Dv Age, mean ± Std.Dv	51.60± 10.31	59.88±10.11	**0.036**
Мужчины, n (%) Male, n (%)	141 (37.20)	66 (33.50)	0.213
Женщины, n (%) Female, n (%)	238 (62.80)	131 (66.50)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м^2), среднее ± SD Body mass index (BMI) (kg/m2), mean ± SD	25.44 ± 2.97	31.92 ± 5.82	**< 0.0001**
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	–	37 (72.54)	–
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3] Duration of T2D, median [Q1;Q3]	–	10.00 [3; 15]	–
HbA_{1C} (%), медиана [Q1;Q3] HbA_{1C} (%), median [Q1;Q3]	4.54 [3.9; 5.90]	9.30 [7.30; 14.10]	**< 0.0001**
Глюкоза натощак (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Fasting glucose (mmol/L), median [Q1;Q3]	4.98 [4.20; 5.85]	9.60 [6.95; 12.55]	**< 0.0001**
Общий холестерин (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Total cholesterol (mmol/L), median [Q1;Q3]	4.81 [3.52; 6.51]	4.94 [4.34; 5.57]	**0.0007**
ЛПНП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] LDL (mmol/l), median [Q1;Q3]	2.71 [0.78; 3.99]	2.98 [1.81; 3.85]	**<0.006**
ЛПВП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] HDL (mmol/l), median [Q1;Q3]	1.11 [0.87; 1.43]	1.13 [0.71; 1.17]	**0.080**
Триглицериды (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Triglycerides (mmol/l), median [Q1;Q3]	1.33 [1.10; 2.07]	2.34 [1.75; 3.49]	**0.029**

Примечание: ИМТ - Индекс массы тела, HbA1c - Гликированный гемоглобин, ЛПНП - Липопротеины низкой плотности, ЛПВП Липопротеины высокой плотности. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

Результаты и обсуждение

Прежде чем приступить к анализу ассоциаций полиморфных локусов гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 мы проверили оценку соответствия распределению частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE), и оценили частоты аллелей в двух группах. Для локуса rs2302382 в контрольной группе P_{X-B}=0.24 и в группе пациентов больные P_{X-B}= 0.65. Для локуса rs1800437 P_{X-B}= 0.06 в контроле и P_{X-B}= 0.79 в группе больных.

В таблице 2 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов гена *GIPR* в группах больных и здоровых индивидов. Показано, что генотип *AA* полиморфного локуса rs2302382 является вариантом риска, поскольку среди больных на его долю приходилось 7.5% по сравнению с 3.8% в контрольной группе, OR=2.19 (CI95% 1.17-4.09, P=0.033).

По локусу rs1800437 гена *GIPR* статистически значимые различия выявлены для генотипа *CC* OR=2.94 (CI95% 1.25-6.94, P=0.028). Анализ частот аллелей статистически значимых различий не выявил. Результаты продемонстрированы в таблице 2.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *GIPR* в группах больных и здоровых индивидов
Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of *GIPR* gene polymorphisms in patients and healthy individuals

Полиморфный локус	Генотипы, аллели	Контроль абс. (%) (N=397)	Больные абс. (%) (N=197)	P	OR (95% CI)
rs2302382	*CC* *AC* *AA*	237 (59.7%) 145 (36.5%) 15 (3.8%)	267 (54.2%) 189 (38.3%) 37 (7.5%)	0.033	1.16 (0.88-1.53) 2.19 (1.17-4.09)
	C *A*	619 (78.0%) 175 (22.0%)	723 (73.0%) 263 (27.0%)	0.024	1.28 (1.03-1.60)
rs1800437	*GG* *CG* *CC*	261 (65.7%) 129 (32.5%) 7 (1.8%)	304 (61.7%) 165 (33.5%) 24 (4.9%)	0.028	1.10 (0.83-1.46) 2.94 (1.25-6.94)
	G *C*	651 (82.0%) 143 (18.0%)	773 (78.0%) 213 (22.0%)	0.059	1.25 (0.99-1.59)

В таблице 3 представлены данные по ассоциации локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* с развитием СД2 в различных моделях по результатам регрессионного анализа; значения отношения шансов (OR) рассчитаны для каждой модели.

Ассоциация с риском развития СД2 по локусу rs2302382 в показана рецессивной модели для генотипа *AA* (OR=2.07 (95% CI 1.12-3.82, P=0.01) и аддитивной модели, рассчитанной на дозу редкого аллеля *A* (OR=1.29 (95% CI 1.03-1.61, P=0.023). Ассоциация с риском развития СД2 для локуса rs1800437 показана в рецессивной модели (OR=2.85 (95% CI 1.22-6.69, P=0.0093) для генотипа *CC* (табл. 3). С учетом поправки на множественность представленные различия являются статистически значимыми.

Таблица 3. Анализ ассоциации полиморфных локусов *rs2302382* и *rs1800437* гена *GIPR* с развитием СД2
Table 3. Association analysis of GIPR polymorphisms rs2302382 and rs1800437 with the T2DM development

Ген, полиморфный локус	Генотипы, аллели	Контроль абс. (%) (N=397)	Больные абс. (%) (N=197)	P	OR (95% CI)
rs2302382	*C/C* *A/C-A/A* Dominant Доминантная	237 (59.7%) 160 (40.3%)	267 (54.2%) 226 (45.8%)	0.097	1.00 1.25 (0.96-1.64)
	C/C-A/C *A/A* Recessive Рецессивная	382 (96.2%) 15 (3.8%)	456 (92.5%) 37 (7.5%)	0.016	2.07 (1.12-3.82)
	Additive Аддитивная	---	---	0.023	1.29 (1.03-1.61)
rs1800437	*G/G* *C/G-C/C* Dominant Доминантная	261 (65.7%) 136 (34.3%)	304 (61.7%) 189 (38.3%)	0.21	1.19 (0.91-1.57)
	G/G-C/G *C/C* Recessive Рецессивная	390 (98.2%) 7 (1.8%)	469 (95.1%) 24 (4.9%)	0.009 3	2.85 (1.22-6.69)
	Additive Аддитивная	---	---	0.055	1.26 (0.99-1.61)

Локусы rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* сцеплены между собой (D'=0.87, r^2=0.77). Однако проведенный статистический анализ распределение гаплотипов в группах статистически значимых различий не выявил.

В таблице 4 представлены данные результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с нарушенным пищевым поведением, антропометрическими и биохимическими показателями. Выявлена ассоциация генотипа *CC* локуса rs1800437 гена *GIPR* с уровнем холестерина OR=1.09 (CI95% 0.33 - 1.85), P = 0.018. Носители генотипа *CC* локуса rs1800437 гена *GIPR* имели повышенный уровень холестерина, достигавший 6.32 ммоль/л по сравнению с 5.23 ммоль/л и 5.28 ммоль/л для носителей *GG* и *GC*.

Показана ассоциация локуса локуса rs2302382 и генотипа *AA* с повышенным уровнем гликированного гемоглобина HbA1c OR=1.04 (CI95% 2.05 – 3.02), P=0.046. Носители генотипа *AA* имели уровень HbA1c 6.29%, тогда как гетерозиготы и гомозиготы по аллелю *C* имели значения 6.02 и 5.26 %, соответственно. Введение поправки на пол, возраст и уровень ИМТ не изменило значение уровня P.

Таблица 4. Результаты анализа ассоциации гена *GIPR* с количественными показателями
Table 4. Results of the association analysis between the *GIPR* gene and quantitative traits

Показатель	Gene, polymorphism Ген, полиморфизм	Genotype Генотип	M±SEM	beta (CI 95%)	P	P_{adj}
ОПП OPP	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	2.83 (0.07) 2.9 (0.11) 3.45 (0.37)	- 0.07 (-0.19 - 0.32) 0.62 (-0.22 - 1.45)	0.33	0.92
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	2.87 (0.07) 2.88 (0.12) 2.6 (0.72)	- 0.01 (-0.25 - 0.27) -0.27 (-1.45 - 0.91)	0.9	0.56
ЭмПП EmPP	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	3.09 (0.11) 3.19 (0.15) 4.4 (0.45)	- 0.10 (-0.26 - 0.46) 1.31 (0.12 - 2.51)	0.093	0.54

	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	3.1 (0.1) 3.29 (0.16) 2.74 (1.48)	- 0.19 (-0.18 - 0.56) -0.35 (-2.04 - 1.33)	0.54	0.53
ЭкПП ExPP	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	3.4 (0.07) 3.36 (0.1) 3.58 (0.38)	- -0.05 (-0.28 - 0.19) 0.18 (-0.60 - 0.96)	0.82	0.52
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	3.43 (0.07) 3.29 (0.09) 3.27 (0.87)	- -0.15 (-0.39 - 0.09) -0.17 (-1.26 - 0.92)	0.48	0.18
Возраст Age	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	59.11 (0.64) 56.58 (0.86) 64.33 (3.42)	- -2.53 (-4.64 - -0.42) 5.22 (-1.48 - 11.93)	0.13	0.20
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	58.33 (0.62) 58.36 (0.93) 60.67 (3.54)	- 0.03 (-2.17 - 2.24) 2.34 (-5.91 - 10.58)	0.86	0.61
Рост Height	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	161.58 (0.68) 162.12 (1.07) 159 (4.58)	- -0.20 (-2.63 - 2.24) -2.23 (-11.22 - 6.75)	0.88	0.78
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	161.98 (0.7) 160.97 (1.04) 163.5 (2.99)	- -1.21 (-3.62 - 1.19) 0.67 (-7.14 - 8.48)	0.59	0.64
Вес Weight	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	80.35 (1.26) 82.5 (2.24) 85.33 (11.17)	- 2.15 (-2.57 - 6.88) 4.99 (-12.77 - 22.75)	0.60	0.62
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	81.12 (1.34) 80.49 (1.96) 88.5 (12.34)	- -0.62 (-5.38 - 4.13) 7.38 (-8.05 - 22.82)	0.61	0.64
ИМТ BMI	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	30.71 (0.42) 31.36 (0.77) 34.27 (5.89)	- 0.03 (-0.80 - 0.85) 2.11 (-0.99 - 5.21)	0.41	0.40
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	30.86 (0.45) 31.03 (0.68) 33.25 (4.94)	- 0.35 (-0.48 - 1.18) 0.23 (-2.47 - 2.94)	0.71	0.67
Возраст начала заболевания Age of onset	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	56.02 (0.84) 53.13 (1.27) 56.67 (2.19)	- -2.53 (-5.40 - 0.33) 1.03 (-9.78 - 11.83)	0.21	0.18
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	55.27 (0.85) 55.14 (1.28) 51.5 (4.27)	- -0.32 (-3.22 - 2.58) -2.56 (-11.99 - 6.87)	0.86	0.84
Duration Длительность	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	6.54 (0.5) 5.63 (0.64) 8 (1)	- -0.90 (-2.59 - 0.78) 1.46 (-4.87 - 7.79)	0.5	0.5
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	6.52 (0.5) 5.78 (0.66) 5.75 (1.31)	- -0.74 (-2.44 - 0.95) -0.77 (-6.28 - 4.74)	0.68	0.69
Холестерин Cholesterol	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	5.23 (0.06) 5.31 (0.08) 5.27 (0.33)	0.00 0.08 (-0.12 - 0.28) 0.03 (-0.59 - 0.66)	0.74	0.84
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	5.23 (0.06) 5.28 (0.08) 6.32 (0.42)	0.00 0.06 (-0.15 - 0.26) **1.09 (0.33 - 1.85)**	0.018	0.04
Триглицериды Triglycerides	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	1.58 (0.07) 1.56 (0.08) 1.65 (0.24)	0.00 -0.02 (-0.24 - 0.19) 0.07 (-0.62 - 0.76)	0.96	0.64
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	1.59 (0.07) 1.55 (0.06) 1.41 (0.28)	0.00 -0.04 (-0.26 - 0.19) -0.18 (-1.02 - 0.66)	0.88	0.58
ЛПВП HDL	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	1.14 (0.03) 1.17 (0.04) 1 (0.13)	0.00 0.03 (-0.06 - 0.12) -0.14 (-0.44 - 0.16)	0.51	0.13

	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	1.12 (0.03) 1.19 (0.04) 1.16 (0.12)	0.00 0.07 (-0.03 - 0.16) 0.03 (-0.33 - 0.40)	0.4	0.07
ЛПНП LDL	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	3.01 (0.08) 2.97 (0.1) 3.18 (0.32)	0.00 -0.04 (-0.31 - 0.22) 0.17 (-0.67 - 1.01)	0.86	0.44
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	2.99 (0.08) 3 (0.11) 3.53 (0.56)	0.00 0.01 (-0.27 - 0.28) 0.54 (-0.49 - 1.56)	0.59	0.86
С-пептид C-peptide	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	2.28 (0.07) 2.87 (0.56) 2.05 (0.35)	0.00 0.59 (-0.22 - 1.40) -0.23 (-2.81 - 2.35)	0.34	0.37
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	2.54 (0.28) 2.38 (0.1) 1.53 (0.24)	0.00 -0.16 (-1.00 - 0.68) -1.01 (-4.15 - 2.14)	0.78	0.78
HbA1c	*GIPR*_rs2302382	*C/C* *A/C* *A/A*	5.26 (0.47) 6.02 (0.13) 6.29 (0.1)	0.00 -0.28 (-0.60 - 0.04) **1.04 (2.05 - 3.02)**	0.046	0.05
	*GIPR*_rs1800437	*G/G* *C/G* *C/C*	6.2 (0.1) 6.11 (0.14) 6.37 (0.6)	0.00 -0.09 (-0.42 - 0.25) 0.17 (-1.08 - 1.41)	0.84	0.60

Примечание: ОПП (OPP) – Ограничительное пищевое поведение (Restrictive eating behavior), ЭмПП (EmPP) – Эмоциогенное пищевое поведение (Emotional eating behavior), ЭкПП (ExPP) – Экстернальное пищевое поведение (External eating behavior), ИМТ - Индекс массы тела, HbA1c - Гликированный гемоглобин, ЛПНП - Липопротеины низкой плотности, ЛПВП Липопротеины высокой плотности. Padj уровень значимости с учетом коррекции на половую принадлежность, уровень ИМТ и возраст. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

Обсуждение

Эндокринные расстройства являются пятой по величине причиной заболеваемости среди населения мира, при этом диабет является одной из наиболее распространенных форм эндокринных расстройств [Akhlaghipour et al, 2022]. Согласно данным контрольно-эпидемиологических исследований, сейчас в России распространенность сахарного диабета типа составляет 3.31% (5 млн чел.) [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

GIPR (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor) – это рецептор для гормона GIP, также известного как желудочный ингибиторный полипептид или инкретиновый гормон. Он выделяется клетками кишечника в ответ на прием пищи и выполняет две ключевые функции: стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы (только при повышенном уровне глюкозы — отсюда "глюкозозависимый") и способствует накоплению жира в адипоцитах. Система GIP/GIPR играет центральную роль в связи между питанием, метаболизмом жиров и регуляцией уровня глюкозы [Головина и др., (Golovina et al.), 2023].

Ген *GIPR* является вероятным геном-кандидатом развития СД2. Это утверждение имеет силу в связи критической ролью в секреции инсулина и гомеостазе глюкозы GIPR, при этом генетические варианты в гене *GIPR* последовательно ассоциируются с риском СД2 и особенностями гликемии [Delpino et al., 2022; Bailey, Flatt, Conlon, 2023; Ghislain, Poitout, 2021; Alkudmani et al., 2025]. Данные о генотипах, полученные в ходе этого исследования подтвердили, что локус rs2302382 был ассоциирован с СД2 в популяции татар, проживающих в РБ. У носителей генотипа CC локуса rs2302382 наблюдается снижение экспрессии гена GIPR в жировой ткани [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018], что негативно сказывается на углеводном обмене. Ассоциация подтверждена в различных популяциях, включая Россию и ряд арабских популяций [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2016; Shalaby et al., 2017; Alkudmani et al., 2025]. Данная ассоциация согласуется с полученными нами результатами. Носительство определенных аллелей может коррелировать с более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что усугубляет метаболические нарушения [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2019]. В нашем исследовании ассоциация генотипа *AA* локуса *GIPR*_rs2302382 была ассоциирована с повышенным уровнем гликированного гемоглобина, данная ассоциация подтверждается другими авторами и показано, что вариант rs2302382 коррелирует с уровнями глюкозы в крови и HbA1c. В частности, у пациентов с СД2 этот полиморфизм часто связан с более высокими уровнями HbA1c, что указывает на менее эффективный гликемический контроль [Alkudmani et al., 2025].

Генетический вариант rs1800437 в гене *GIPR* является миссенс-мутацией (*Glu354Gln*), которая играет значительную роль в метаболизме глюкозы, секреции инсулина и риске развития СД2. По данным литературы установлено, что вариант *C* является протективным для ожирения. Вместе с тем аллель ассоциирован повышенным риском развития СД2 [Manavi Nameghi, 2023]. Данное ассоциация согласуется с нашими данными. Объяснение этому может быть то, что вариант *Gln354* может создавать метаболический профиль, при котором человек менее

склонен к ожирению, но при этом у него может быть сниженная функция бета-клеток поджелудочной железы (из-за ослабленного инкретинового сигнала GIP) и, возможно, меньшие запасы жира, что в условиях стресса делает его более уязвимым к дисгликемии. В данном случае мы можем говорить о генетической предрасположенности к СД2, которая не зависит от ожирения.

Экспрессия гена *GIPR* была выявлена в нейронах гипоталамуса, а также в лимбических и корковых структурах, участвующих в гедонистической регуляции пищевого поведения, что позволяет рассматривать GIPR как компонент мозгового инкретин-опосредованного контроля аппетита и энергетического баланса [Тихоненко и др., (Tikhonenko et al.), 2018; Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018]. Однако в нашем исследовании не было выявлено прямой ассоциации с пищевым поведением у испытуемых.

Заключение

Нами было показана ассоциация исследованных полиморфных локусов гена *GIPR* rs2302382 для генотипа *AA* (P=0.01) и rs1800437 для генотипа *CC* (P=0.0093) с развитием СД2 в популяции татар РБ. Показано, что генетически обусловленное изменение функции гена *GIPR* влияет на гликемический контроль, ведущий к развитию диабета 2 типа.

Исследование проведено в рамках госзадания Минобрнауки РФ НИР№ 125012900944-7; биологический материал для исследования взят из «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Агидель".

Рукопись получена редакцией 9 февраля 2026 г.
После доработки 13 марта 2026 г.
Принята к публикации 16 марта 2026 г.

Литература

1. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ*. 2021. 29(2). 26-30.
2. Головина Е.Л., Гришкевич И.Р., Ваизова О.Е. и др. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа: обзор. *Терапевтический архив*. 2023. 95(3). 274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023. 26(2). 104-123. doi: 10.14341/DM13035
4. Кочетова О.В., Авзалетдинова Д.С., Шарипова Л. Ф. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228) и LPL (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа. *Генетика*. 2019. 55(4). 495–503.
5. Скуратовская Д.С., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенетическое значение однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида для развития нарушений углеводного обмена при ожирении. *Сахарный диабет*. 2016. 19(6). 457–463. DOI: 10.14341/DM7927
6. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., Киренкова Е.В. Роль однонуклеотидных полиморфизмов в гене GIPR в изменении секреции гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Биомедицинская химия*. 2018. 64(2). 208–216. DOI: 10.18097/pbmc20186402208
7. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., Киренкова Е.В. Роль полиморфизма LEU260PHE гена рецептора инкретина ГПП-1 в патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ожирении. *Сахарный диабет*. 2019. 22(3). 217–224. DOI: 10.14341/DM9974
8. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю. Характеристика пищевого поведения и уровня гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и индексом массы тела более 35 кг/м^2. *Ожирение и метаболизм*. 2018. 15(1). 30–38. DOI: 10.14341/omet2018130-38
9. Akhlaghipour I, Bina AR, Mogharrabi MR et al. Single-nucleotide polymorphisms as important risk factors of diabetes among Middle East population. *Hum Genomics*. 2022. 16(1). 11. doi: 10.1186/s40246-022-00383-2
10. Alkudmani ZS, Alshuweishi Y, Alsobaie SF et al. Molecular impact of single nucleotide polymorphisms in GIPR gene among type 2 diabetes mellitus patients in the Saudi population. *Diabetol Metab Syndr*. 2025. 17(1). 435. doi: 10.1186/s13098-025-02009-8
11. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007. 132(6). 2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
12. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023. 161. 170939. doi: 10.1016/j.peptides.2023.170939
13. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol*. 2022. 51(4). 1120-1141. doi: 10.1093/ije/dyab247
14. El K, Gray SM, Capozzi ME. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021. 7(11). 1948. doi: 10.1126/sciadv.abf1948
15. El K, Campbell JE. The role of GIP in α-cells and glucagon secretion. *Peptides*. 2020. 125. 170213. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170213
16. Ghislain J, Poitout V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus - progress and challenges. *Nat. Rev Endocrinol*. 2021. 17(3). 162-175. doi: 10.1038/s41574-020-00459-w
17. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(6). 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425

18. Manchanda Y, Bitsi S, Chen S. Enhanced Endosomal Signaling and Desensitization of GLP-1R vs GIPR in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology*. 2023. 164(5). bqad028. doi: 10.1210/endocr/bqad028
19. Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes mellitus*. 2020. 22(5). 461-466. doi: 10.14341/DM11493
20. Nameghi SM. Association of GIPR gene variant on the risk of type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Endocrine and Metabolic Science*. 2023. 13. 100140. doi: 10.1016/j.endmts.2023.100140
21. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage - a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab*. 2018. 29(5). 289-299. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.003
22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007. 81(3). 559-575. doi: 10.1086/519795
23. Seino Y, Yamazaki Y. Roles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in diet-induced obesity. *J Diabetes Investig*. 2022. 13(7). 1122-1128. doi: 10.1111/jdi.13816
24. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017. 19(9-10). doi: 10.1002/jgm.2973
25. Veeken LD, Kulsum ID, Lestari BW. High Rates of Mortality During Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Among Individuals With Diabetes Mellitus and Low Body Mass Index. *Open Forum Infect Dis*. 2025. 12(7). ofaf344. doi: 10.1093/ofid/ofaf344

References

1. Akhlaghipour I, Bina AR, Mogharrabi MR et al. Single-nucleotide polymorphisms as important risk factors of diabetes among Middle East population. *Hum Genomics*. 2022. 16(1). 11. doi: 10.1186/s40246-022-00383-2
2. Alkudmani ZS, Alshuweishi Y, Alsobaie SF et al. Molecular impact of single nucleotide polymorphisms in GIPR gene among type 2 diabetes mellitus patients in the Saudi population. *Diabetol Metab Syndr*. 2025. 17(1). 435. doi: 10.1186/s13098-025-02009-8
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007. 132(6). 2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
4. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023. 161. 170939. doi: 10.1016/j.peptides.2023.170939
5. Barsukov IA, Demina AA. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *RMJ*. 2021. 2. 26-30. (In Russian)
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023. 26(2). 104-123. doi: 10.14341/DM13035 (In Russian)
7. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol*. 2022. 51(4). 1120-1141. doi: 10.1093/ije/dyab247
8. El K, Gray SM, Capozzi ME. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021. 7(11). 1948. doi: 10.1126/sciadv.abf1948
9. El K, Campbell JE. The role of GIP in α-cells and glucagon secretion. *Peptides*. 2020. 125. 170213. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170213
10. Ghislain J, Poitout V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus - progress and challenges. *Nat. Rev Endocrinol*. 2021. 17(3). 162-175. doi: 10.1038/s41574-020-00459-w
11. Golovina EL, Grishkevich IR., Vaizova OE. Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review. *Ter Arkh*. 2023. 95(3). 274-278. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202150
12. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(6). 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425
13. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Sharipova LF. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Genetics*. 2019. 55(4). 495-503.
14. Manchanda Y, Bitsi S, Chen S. Enhanced Endosomal Signaling and Desensitization of GLP-1R vs GIPR in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology*. 2023. 164(5). bqad028. doi: 10.1210/endocr/bqad028
15. Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes mellitus*. 2020. 22(5). 461-466. doi: 10.14341/DM11493
16. Nameghi SM. Association of GIPR gene variant on the risk of type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Endocrine and Metabolic Science*. 2023. 13. 100140. doi: 10.1016/j.endmts.2023.100140
17. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage - a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab*. 2018. 29(5). 289-299. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.003
18. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007. 81(3). 559-575. doi: 10.1086/519795
19. Seino Y, Yamazaki Y. Roles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in diet-induced obesity. *J Diabetes Investig*. 2022. 13(7). 1122-1128. doi: 10.1111/jdi.13816
20. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017. 19(9-10). doi: 10.1002/jgm.2973
21. Skuratovskaia DS, Vasilenko MA, Fattakhov NS. Pathogenetic significance of single nucleotide polymorphisms in the gastric inhibitory polypeptide receptor gene for the development of carbohydrate metabolism disorders in obesity. *Diabetes mellitus*. 2016. 19(6). 457-463. doi: 10.14341/DM7927 (In Russian)

22. Skuratovskaia DA, Vulf MA, Kirienkova EV. The role of single nucleotide polymorphisms in GIPR gene in the changes of secretion in hormones and adipokines in patients with obesity with type 2 diabetes. *Biomeditsinskaia khimiia*. 2018. 64(2). 208-216. doi: 10.18097/pbmc20186402208 (In Russian)

23. Skuratovskaia DA, Vulf MA, Kirienkova EV. The role of LEU260PHE polymorphism of the receptor gene to GLP-1 incretin in the pathogenesis of diabetes type 2 diabetes with obesity. *Diabetes mellitus*. 2019. 22(3). 217-224. doi: 10.14341/DM9974 (In Russian)

24. Tikhonenko EV, Tsoi UA, Vasilieva EYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35 kg/m2. *Obesity and Metabolism*. 2018. 15(1). 30-38. doi: 10.14341/omet2018130-38 (In Russian)

25. Veeken LD, Kulsum ID, Lestari BW. High Rates of Mortality During Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Among Individuals With Diabetes Mellitus and Low Body Mass Index. *Open Forum Infect Dis*. 2025. 12(7). ofaf344. doi: 10.1093/ofid/ofaf344